

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

34

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLÔME D'ÉTAT

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1930

PAR

DACHEUX, Émile, Jean-François

Né à Albert (Somme), le 29 octobre 1905

**Contribution à l'Étude
de la Pharmacodynamie et de la Toxicité
de l'Hexaméthylènetétramine**

JURY { *Président* : Marcel LOEPER, professeur à la Faculté de Médecine
 { *Assesseurs* : { ROBIN { professeurs à l'École Nationale
 MAIGNON { Vétérinaire d'Alfort

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1930



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'Étude
de la Pharmacodynamie et de la Toxicité
de l'Hexaméthylènetétramine

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

34

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1930

PAR

DACHEUX, Émile, Jean-François

Né à Albert (Somme), le 29 octobre 1905

**Contribution à l'Étude
de la Pharmacodynamie et de la Toxicité
de l'Hexaméthylènetétramine**

JURY { *Président* : Marcel LOEPER, professeur à la Faculté de Médecine
 { *Assesseurs* : { ROBIN { professeurs à l'École Nationale
 { MAIGNON { Vétérinaire d'Alfort

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1930

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général
honoraire des Ecoles Vétérinaires ; P.-J. CADIOT,
A. RAILLIET, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques..	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie.....	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique..	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies	PETIT.
Zootéchnie et économie rurale	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale.	DECHAMBRE et HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale.	VERGE.

PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIES.

CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET.

CHEFS DE TRAVAUX

M. MONVOISIN.

M. MOUSSU (R.).

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MA MERE

*Trop tôt ravie à mon affection. Ce travail
est le but auquel je tendais, pour satis-
faire un de ses vœux ; puissé-je l'avoir
contentée.*

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Auquel je dois tout, et qui, par son
dévouement, n'a cessé de m'exhorter
à aller toujours de l'avant.*

*Que mes parents trouvent ici l'hommage
de ma reconnaissance pour les sacri-
fices qu'ils ont pu faire pour moi, et
l'affection sans borne qu'ils m'ont
toujours prodiguée ; ce que je serai,
je le leur dois, et il est juste que ce
modeste travail leur soit dédié, puis-
qu'une mort trop hâtive est venue
m'empêcher de faire plus pour eux.
Et peut-être même cet hommage de
gratitude est-il encore insuffisant eu
égard à leurs rôles.*

A MES SŒURS

Privé de bonne heure de l'affection d'une mère, toute leur ingéniosité leur a servi à essayer de me le faire moins sentir et à assumer une lourde tâche : mon éducation ; qu'elles trouvent ici l'expression de ma plus profonde gratitude, de mon admiration et de mon affection ; mais pourrai-je jamais suffisamment les remercier pour tout ce qu'elles ont fait pour moi ?

AUX MIENS ET A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR ROBIN

Chevalier de la Légion d'honneur

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
gratitude pour l'aide qu'il nous a
apportée dans l'édification de ce mo-
deste travail.*

A M. LE PROFESSEUR MAIGNON

Chevalier de la Légion d'honneur

A TOUS MES MAITRES DE L'ECOLE D'ALFORT

A M. LE PROFESSEUR LOEPER

Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.*

Contribution à l'Étude de la Pharmacodynamie et de la Toxicité de l'Hexaméthylènetétramine

AVANT-PROPOS

En lisant le titre de notre thèse, chacun pourrait être tenté de répéter cette pensée de La Bruyère : « Tout est dit et l'on vient trop tard... » ; qu'il nous soit permis de nous excuser ici du choix de notre sujet ; il est vrai que l'on a déjà beaucoup écrit sur l'hexaméthylènetétramine, et notre modeste travail, quelque complet qu'il essaye d'être, n'a pas la prétention d'avoir résumé toute la bibliographie de cette substance.

Cependant, il faut bien reconnaître que, si l'emploi de l'hexaméthylènetétramine remonte, pour la médecine humaine, à une époque assez éloignée, presque cinquante ans, il n'en va pas de même pour notre médecine, où ce produit ne connaît la vogue que depuis la fin de la guerre, à tel point que notre Maître, le Professeur ROBIN, faisant, lors des premières journées vétérinaires, au mois de mai 1927, une conférence, fort applaudie d'ailleurs, a pu le citer parmi « *les médications nouvelles* ».

Il faut dire encore que si cette substance avait joui au début d'une assez grande faveur, l'oubli semblait l'avoir fait ranger au fonds des officines et des laboratoires, et que son emploi de plus en plus fréquent relève de la guerre qui, par la variété des accidents, et peut-être la carence des médicaments ou le manque d'activité de ceux employés, a fait chercher toujours quelque chose qui fût capable d'abréger le temps du traitement ; par ailleurs, la faveur croissante des idées pastoriennes a contribué à répandre son emploi, et en médecine vétérinaire, la raréfaction des chevaux et le développement des clientèles canines ont suscité des recherches en vue d'enrayer les maladies du chien, ce qu'on est convenu d'appeler « la maladie

du jeune âge » principalement, qui causent à l'élevage de si grosses pertes, en France tout particulièrement.

Si l'on a écrit beaucoup sur l'hexaméthylènetétramine — et depuis 1890, les différents auteurs, même à l'heure actuelle, ne sont point encore d'accord sur ses propriétés. Nous n'avons pas ici la prétention de les départager ; nous apporterons simplement les résultats que nous avons pu obtenir tant dans le service de clinique de l'Ecole d'Alfort que dans nos expériences qui ont exclusivement porté sur le chien.

Puisse notre modeste travail n'avoir pas été complètement inutile.

E. D.

CHAPITRE PREMIER

Au point de vue chimique, l'hexaméthylènetétramine, encore appelée uroformine, urométine, formine, urotropine, est un corps parfaitement défini de formule brute $(\text{CH}_2)^6 \text{N}^4$.

C'est en 1860 que BUTLEROW, chimiste polonais, fit connaître le corps qui nous intéresse et lui donna son nom chimique, mais ce n'est qu'en 1894 que TRILLAT et BARDET, en reprenant l'étude des composés formolés, en firent connaître les propriétés thérapeutiques. Lancé par des firmes françaises sous le nom de formine, ce produit fut loin de faire fortune ; mais nos voisins les Allemands s'en emparèrent, après les nouvelles recherches de NICOLAÏER, en 1895, qui le rebaptisa du nom d'urotropine, et grâce à leur propagande remarquablement faite, ce corps a connu depuis une faveur toujours croissante.

L'hexaméthylènetétramine est une amine dérivée de l'aldéhyde formique ; nous n'insisterons pas sur sa préparation, ni sur les composés qu'elle est susceptible de donner. Qu'il nous suffise de savoir qu'elle est obtenue d'une manière générale à partir du formol et de l'ammoniaque, la réaction-type étant



Au point de vue physique, elle se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, à saveur d'abord douce et sucrée, puis légèrement amère. Elle est très soluble dans l'eau (81 %), peu soluble dans l'alcool et l'éther, un peu plus dans le chloroforme ; chauffée, elle se volatilise partiellement sans fondre. Elle n'est stable qu'en présence des alcalis, elle est décomposée avec la plus grande facilité par les acides qui la dédoublent en donnant du formol, de l'ammoniaque, de la méthylamine et de l'acide carbonique ; à ce propos, il est bon de rappeler que ce dédoublement en ses constituants est une des causes qui ont accrédité l'hexaméthylènetétramine. Elle fait partie, en effet, de toute cette série de médicaments complexes

qui, introduits dans l'organisme, mettent leurs constituants en liberté ; ces éléments libérés ainsi à l'intérieur de l'organisme à médicamenter, à l'état naissant, pour employer le terme d'usage, seraient plus actifs qu'introduits directement. Cette désintégration au niveau des différents parenchymes explique la faveur de ce médicament : on comprend, en effet, que suivant le siège probable de ce scindement de la molécule, on l'ait employé pour traiter tel ou tel organe, ayant ainsi une plus grande chance de succès. Il faut tenir compte encore de la complexité de la formule ; certains chimistes, et c'est le point de vue de notre Maître le Professeur NICOLAS, ne sont pas loin de penser que toute la série de ces médicaments, dont la formule est si complexe, agissent un peu comme des alcaloïdes lorsqu'ils sont dans l'organisme.

Quel est le mécanisme intime de cette désintégration ? C'est une question obscure. Nous savons que les acides dédoublent ce corps, qui est stable en présence des alcalins ; il faut donc admettre que dans l'organisme, où règne un milieu alcalin, indispensable à la vie, existent malgré tout des acides suffisamment forts pour désagréger cette molécule. D'ailleurs, il nous faut bien l'admettre, puisque même *in vitro*, ce corps est scindé par le sang avec mise en liberté de formol.

Où se fait cette désintégration ? Cette libération des constituants se ferait dans diverses parties du corps, suivant les auteurs : pour les uns, il faudrait faire jouer un rôle essentiel au foie ; pour d'autres, le sang est le meilleur désagrégeant ; pour d'autres, c'est le tube digestif ; pour d'autres, ce sont les muscles ; pour d'autres, les reins ; bon nombre ont voulu la voir se scinder dans le liquide céphalo-rachidien ou même dans la substance nerveuse ; d'autres, enfin, ne considèrent cette désintégration possible que dans la vessie.

D'après les expériences que nous avons pu faire *in vitro*, tous les tissus de l'organisme la désintègrent, et même tous à peu près aussi rapidement ; avec le sang, nous avons toujours obtenu une désintégration nette au bout de quinze

minutés ; en ce qui concerne la désintégration dans le dernier compartiment du système urinaire, il est difficile de l'admettre, seule du moins, car alors on ne s'expliquerait plus du tout l'action dans l'organisme, puisque la vessie est revêtue d'un épithélium imperméable qui, dans la majorité des cas, est incapable d'absorption.

Au point de vue du *Codex*, l'hexaméthylène doit remplir certaines conditions.

Enfin, il ne faut pas oublier qu'il existe des incompatibilités qui sont, d'une manière générale, assez mal connues, par exemple avec les benzoates, les salicylates, l'aspirine, l'antipyrine, le salol... Elle donne rapidement, sous l'influence de l'humidité de l'air, un mélange d'abord pâteux qui se liquéfie en prenant un aspect huileux.

Au point de vue chimique, elle est neutre à la phthaléine du phénol ou au tournesol, et avec le méthylorange elle se comporte comme une base monoacide. Comme nous l'avons dit plus haut, elle donne de nombreuses combinaisons.

Avant d'aller plus loin, il nous faut indiquer les réactions qui permettent de déceler la présence de l'uroformine ou du formol dans les liqueurs, et dont nous nous sommes servis pour notre expérimentation :

a) Quelques gouttes d'une solution de brome forment un précipité jaune orange dans les solutions d'uroformine ou dans l'urine des sujets qui ont pris ce médicament.

b) Réaction de Voisenet : à un centimètre cube de la solution aqueuse ou du liquide non albumineux (additionné de 5 gouttes d'une solution d'albumine à 1 p. 100) on ajoute 3 cc. d'acide chlorhydrique concentré renfermant 1 cgr. d'acide nitreux par litre (1 litre H Cl concentré pur + 1/2 cc. d'une solution à 1 p. 100 d'azotite de potassium ou de sodium) ; quand il y a du formol, lentement à froid, plus rapidement à chaud (50°), on obtient une coloration violette, attribuée à la condensation avec le formol des produits d'oxydation par l'acide nitreux du

scatol et de l'indol formés par l'action des acides forts sur l'albumine. (Dans cette réaction, on peut d'ailleurs remplacer l'acide chlorhydrique par l'acide sulfurique et l'acide azoteux par l'acide azotique.

c) Réaction d'Arnold et Mentzel : à 1 cc. de la solution on ajoute d'abord 1/2 cc. de solution récente de phényl hydrazine (chlorhydrate) à 1 pour 200, puis 1 goutte de perchlorure de fer officinal ; le liquide se trouble, puis prend une teinte brune. On verse alors lentement — goutte à goutte — de l'acide sulfurique pur. Si la liqueur renfermait du formol, on observe une teinte rouge, surtout nette après éclaircissement par l'alcool.

d) Réaction de Schrywer : 1 cc. de solution, 1/2 cc. de chlorhydrate de phényl. Hydrazine [à 1 pour 200] — pour les faibles dilutions de formol il n'y a pas de louche — on agite et après quelques seconde on ajoute 11 gouttes d'une solution de ferricyanure de potassium à 10 p. 100. Le liquide, d'abord vert limpide, se trouble et jaunit, surtout en milieu albumineux et pour de fortes concentrations de formol. On fait alors tomber goutte à goutte de l'acide chlorhydrique pur, le liquide passe au rouge éclatant dès l'addition de la première goutte pour une solution riche en formol ; pour les grandes dilutions, le liquide se décolore d'abord, puis prend une teinte du rose faible au rose plus ou moins pourpre.

e) A 5 cc. d'urine on ajoute 5 cc. de phloroglucine à 1 pour 1000 et 1/2 cc. de lessive de soude à 10 % ; la présence de formol, même à dose très faible, est décelée par l'apparition d'une coloration rouge.

Au point de vue biologique, TRILLAT et BARDET ont, les premiers, en 1894, donné les propriétés de la « formine » : faculté de dissoudre l'acide urique, mais bientôt cette propriété primordiale est passée à d'autres plans. On considère aujourd'hui l'hexaméthylènetétramine surtout comme un antiseptique, un diurétique et un antipyrétique.

CHAPITRE II

Nous allons maintenant envisager l'emploi de l'hexaméthylènetétramine dans les deux médecines, succinctement en médecine humaine, d'une façon plus détaillée en médecine vétérinaire. Autant que possible, nous le ferons chronologiquement.

A. — En médecine humaine

Comme nous l'avons dit, c'est TRILLAT et BARDET qui, les premiers, vantèrent les propriétés de l'hexaméthylènetétramine en 1894, surtout comme dissolvant de l'acide urique ; en 1895, on tenta les premières médications contre la goutte, les résultats furent, paraît-il, excellents et même surprenants ; il faut cependant dire que rien, à première vue, ne peut confirmer cette propriété de dissoudre l'acide urique. Il s'agissait là d'une simple constatation de fait, sans aucune explication scientifique ni chimique. On l'employait à la dose de 1 gr. à 1 gr. 50 par jour, et son administration pouvait se prolonger pendant un temps quasi indéfini sans aucun dommage pour le malade. On a dit que cette propriété de dissoudre l'acide urique existait *in vitro*, et même que l'urine des sujets médicamenteusement avec ce corps jouissait de la même propriété ; encore qu'aujourd'hui cette propriété soit délaissée et contredite, il ne faut pas oublier que l'hexaméthylènetétramine « entre aux côtés de la lithine et de la pépérazine dans la préparation des spécialités auxquelles une extraordinaire publicité a fait faire le tour du monde ». Il ne faudrait d'ailleurs pas considérer ceci comme une sottise, car on a des résultats ; certains ont été obtenus, et surtout c'est de là que sont venues les découvertes des propriétés réelles du produit qui nous intéresse.

En traitant la goutte, on avait en effet remarqué que l'urine des sujets médicamenteusement avec l'hexaméthylènetétramine était

moins putrescible que l'urine normale, la fermentation n'était certes pas complètement empêchée, mais elle était de beaucoup ralentie ; c'est à la suite de ces constatations que des essais ont été tentés pour l'employer comme antiseptique.

Puisque l'urine des sujets ainsi médicamenteusement avait acquis certaines facultés de non fermentabilité, l'idée qui vint la première à l'esprit fut de l'employer comme antiseptique urinaire. Ces expériences commencèrent dès 1898. Au début, on ne l'employa que dans les derniers segments : vessie, urètre ; on traita ainsi des cystites et des urétrites, surtout au moyen d'injections faites avec des solutions à 10 pour 100. Les résultats furent souvent bons, mais parfois on remarquait une aggravation subite de l'état, et parfois des hémorragies ; il ne faut pas imputer totalement ces accidents à l'uroformine, car nous savons qu'il est peu recommandable de faire des sondages sur des sujets ayant des affections vésicales ou urétrales, et peut-être doit-on trouver dans ces faits l'explication de ces complications du traitement ; bref, à la suite de ces succès atténués ou de ces insuccès, on l'employa *per os*, à la dose de 0 gr. 50 à 1 gr. 50 par jour, mais avec prescription de ne pas faire durer le traitement trop longtemps. D'ailleurs, dès cette époque, avant de commencer cette médication, on s'occupait de l'état des reins des sujets, et certains auteurs recommandaient de s'abstenir lorsqu'il y avait albuminurie, disant qu'on pouvait provoquer de l'hématurie ; d'autres, au contraire, prétendaient que même lorsqu'il y avait albuminurie, on pouvait préconiser ce traitement et sans aucune crainte de complications. Bientôt, les réservoirs antérieurs furent soumis à la même action, et le champ d'action de l'hexaméthylène-tétramine remonta ainsi peu à peu jusqu'au rein.

Dès 1900, on l'employa comme antiseptique intestinal, aux mêmes doses d'ailleurs que comme dissolvant de l'acide urique et antiseptique urinaire. Le dédoublement de l'uroformine donne lieu, comme nous l'avons dit déjà, à un dégagement de formol ; on pouvait donc prévoir que ce composé dévelop-

perait des propriétés antiseptiques dans toutes les circonstances où il subirait ce dédoublement, mais en outre l'uroformine est antiseptique par elle-même, surtout si l'on atteint un certain taux. D'ailleurs, ne réunit-elle pas les meilleures conditions d'action ? étant très soluble, et son meilleur dissolvant étant l'eau ; de plus elle subit l'action adjuvante de la chaleur, surtout aux environs de 38°, température généralement trouvée dans l'organisme à médicamenter.

Quel est son mode d'action ? A-t-elle une action directe sur les agents pathogènes, ou sur les toxines, ou sur le milieu ? Nous avons vu précédemment qu'elle avait une action directe sur les agents pathogènes, puisqu'elle empêche ou ralentit les fermentations, mais son action est plus nette sur le milieu : bon nombre d'auteurs admettent, en effet, qu'elle exerce son pouvoir antiseptique en coagulant les protéines et par suite les cellules, par son action sur les couches cellulaires de l'intestin ; ce produit doit, en effet, rendre le terrain impropre au développement et à la multiplication de l'agent virulent, et, d'un autre côté, le durcissement de la couche cellulaire superficielle doit protéger les couches profondes contre la pénétration des microbes.

Vers la même époque, les laboratoires s'en étaient emparés, et venaient confirmer pleinement l'expérimentation : elle ralentissait les cultures, et même, à une certaine concentration, les tuait, surtout à partir de 37°. L'urine recueillie sur un individu à qui on aura administré, au préalable, une dose thérapeutique d'hexaméthylènetétramine ne se troublera ni ne se décomposera tant qu'on conservera celle-ci à la température de 37° ; cette urine demeurera stérile alors même qu'on l'auraensemencée de cultures pures de bactérium coli.

Devant la réussite de tous ces essais, l'emploi se généralisa comme anti-infectieux.

On l'employa comme anti-infectieux dans la typhoïde, non pas tant comme traitement vraiment efficace, mais on avait remarqué que l'urine restait stérile chez des sujets qui avaient

reçu des doses thérapeutiques d'hexaméthylènetétramine ; nous savons que la typhoïde s'accompagne de bactériuries graves et rebelles, qui sont surtout dangereuses pour l'entourage du malade, et qui persistent alors que le sujet est en pleine convalescence. Ici, il nous faut faire remarquer que ce sont là les premières fois où on employa l'hexaméthylènetétramine en injections intra-veineuses, et ces traitements ont été suivis de guérison, généralement en une quinzaine de jours.

On l'utilisa ainsi contre la scarlatine, et on évitait les complications si fréquemment mortelles ; contre les affections puerpérales, contre les septicémies. Dans tous ces cas, que l'hexaméthylènetétramine fut administrée *per os*, ou en injections intra-veineuses, les doses étaient sensiblement les mêmes et jamais on ne signala ni d'intolérance, ni de troubles graves ; de plus en plus se répandit la faveur de ce corps administré en injections intra-veineuses, on pensait, semble-t-il, qu'il était ainsi plus efficace ; ce qui peut s'expliquer par ce fait qu'il n'est pas désintégré dans le tractus intestinal.

On savait que l'hexaméthylène était excrétée surtout par l'urine, mais on en trouve également dans les fèces, alors qu'elle a été administrée par voie intra-veineuse.

C'est CROWE qui, le premier, en 1908, a démontré que l'uroformine est excrétée également par la bile, par la vésicule biliaire et le suc pancréatique. A la suite de ces expériences, d'autres auteurs sont venus apporter leurs confirmations ; c'est ainsi que CHAUFFARD l'a constatée chez des malades cholélithiasiques porteurs de fistules récentes et soumis à des doses quotidiennes de 1 gr. à 1 gr. 50 d'uroformine. Pour certains auteurs, cette élimination serait très rapide, et jamais, ou exceptionnellement, elle n'aurait lieu sous forme de formol, mais toujours sous forme d'un complexe, qui vraisemblablement ne serait autre que l'hexaméthylènetétramine elle-même.

Depuis longtemps, différents auteurs cherchent un diurétique qui agisse sans léser rien dans l'organisme ; depuis une dizaine d'années, bon nombre s'imaginent l'avoir trouvé en

l'hexaméthylènetétramine ; des spécialistes éminents l'emploient régulièrement dans leurs services et en retirent les meilleurs effets. Pour les uns, c'est un diurétique très puissant ; pour d'autres, elle est quasi sans effet. Il semble surtout que ce soit en Allemagne que l'uroformine jouit de cette faveur, où on l'emploie systématiquement, surtout dans les cliniques gynécologiques contre « les rétentions post-opératoires d'urine » ; en France, la plupart des auteurs, au lieu d'en retirer le moindre profit, ne font qu'y trouver des inconvénients, et loin de la reconnaître diurétique, trouvent qu'elle retarde la sécrétion urinaire ; d'autres la trouvent anti-dysurique, mais disent qu'elle n'agit que sur l'excrétion. Et d'après leurs expériences, il ne s'agit nullement d'une action psychique, puisque des sujets-témoins reçoivent la même quantité d'eau salée.

Est-elle ou n'est-elle pas diurétique ? C'est un point que nous essayerons d'éclaircir dans le prochain chapitre, sans avoir pourtant la prétention de trancher définitivement le différend.

Dans le même ordre d'idées, depuis quelque temps, certains médecins l'emploient contre la pleurésie. Le même désaccord règne quant aux résultats obtenus. A notre avis, il est préférable d'employer, pour faciliter la résorption des exsudats, le chlorure de calcium, qui a été remis en honneur en médecine vétérinaire par notre Maître le Professeur LESBOUYRIES.

On ne sait à la faveur de quelle théorie, certains auteurs ont voulu la voir réussir contre les vomissements de la grossesse ; d'autres mettent à profit la mise en liberté du formol pour lutter contre le paludisme. Mais ce sont là des essais isolés qui n'ont pas eu de suite.

Il y a quelques années, bon nombre d'auteurs ont voulu l'employer régulièrement comme antipyrétique ; l'hexaméthylènetétramine est en effet un antipyrétique, mais il n'agit comme tel que dans les états infectieux et, si l'on peut dire, au titre quasi exclusif d'antiseptique agissant directement sur l'agent pathogène.

Enfin, autour de 1925, à la suite, semble-t-il, des travaux de R. MOUSSU et MARCHAND, quelques auteurs ont voulu faire jouer un grand rôle à l'hexaméthylènetétramine comme modificateur de la barrière hémato-encéphalique; sous son influence, certaines infections se réaliseraient facilement : infection tétanique par voie sanguine, virus herpétique... ; en même temps, d'ailleurs, on l'a considéré comme un modificateur de la tension sanguine.

En résumé, en ce qui concerne la médecine humaine, nous pouvons donc dire qu'on a trouvé à l'hexaméthylènetétramine cinq grandes propriétés :

1° L'uroformine dissout l'acide urique qu'elle entraîne dans l'urine ;

2° L'uroformine est antiseptique à divers titres : par le formol qu'elle met en liberté et par elle-même ;

3° L'uroformine est diurétique, ou tout au moins excitant de l'excrétion urinaire ;

4° L'uroformine est antipyrétique ;

5° L'uroformine est modificateur de la barrière hémato-encéphalique.

B. — En médecine vétérinaire

Nous avons dit dans notre avant-propos que l'hexaméthylènetétramine ne connaissait la vogue que depuis la fin de la guerre, et nous en avons expliqué les raisons ; il ne faudrait pas croire cependant que ce produit ait été ignoré des vétérinaires jusqu'à cette époque.

C'est à GMEINER que revient le mérite d'avoir, le premier, introduit l'hexaméthylènetétramine dans notre médecine en 1906, et d'avoir tenté une série d'expériences qu'il consigna dans un travail édité en 1907. Mais si, au point de vue biologique, sa publication avait un intérêt, elle ne trouva guère d'écho parmi les nôtres, et c'est pourquoi, malgré les publications brèves du Professeur MOUSSU, en France, autotit de

1910, nous pouvons vraiment considérer ce produit comme né de la guerre pour la médecine vétérinaire ; à ce moment, d'ailleurs, il a connu immédiatement un grand succès, il faut bien dire qu'à l'origine de ce succès il faut placer quelques cures quasi miraculeuses, obtenues sur des chiens, qui sont venues renforcer l'idée qu'on se faisait de la valeur de ce corps, mais si d'emblée il a remporté tous les suffrages, c'est l'année 1922 qui lui a été le plus propice.

D'après nos recherches bibliographiques, il semble bien que les premières indications de l'hexaméthylènetétramine en médecine vétérinaire remontent à 1911, où on l'utilise contre les affections urinaires. Les inflammations, tant aiguës que chroniques, de l'appareil urinaire, ne sont pas d'une rareté exceptionnelle chez nos animaux domestiques ; la pénurie des observations cliniques relatées par la bibliographie vétérinaire tient uniquement à l'absence ou à l'insuffisance des examens urologiques pratiqués dans la clientèle ; nous n'aurons pas l'outrecuidance de rappeler ici les symptômes de ces affections, qui sont suffisamment caractéristiques. A cette époque, pour traiter ces affections, on préconisait l'hexaméthylènetétramine, traitement prolongé et journalier aux doses suivantes :

Pour les grands animaux, 5 à 8 gr. répétés deux à trois fois dans la journée et ajoutés à l'eau de boisson ;

Pour le chien, 0 gr. 25 à 0 gr. 50 deux ou trois fois par jour, à faire prendre dans du lait ou du bouillon de légumes.

Il va sans dire qu'un régime diététique sévère était de rigueur, régime dont le lait, les racines, les légumes et les barbotages faisaient les frais ; et, d'autre part, le repos absolu était jugé comme un adjuvant nécessaire au succès de cette médication. Nous en verrons plus loin les inconvénients.

Suivant la même progression qu'en médecine humaine, on l'a employée ensuite comme antiseptique intestinal, suivant les mêmes idées ; à cette époque il semble bien que son emploi ait été réduit à la seule diarrhée des veaux, avec des résultats

d'ailleurs toujours inconstants, à tel point qu'en très peu de temps ces tentatives étaient abandonnées.

A partir de ce moment, il semble bien que le commencement de vogue qu'avait pu connaître l'uroformine était oublié, et il faut attendre une dizaine d'années avant de la retrouver. Quelques timides essais sont tentés autour de 1920, mais toujours sans succès ; c'est ainsi qu'en 1919 on essaya de combattre la pleurésie avec des injections intra-veineuses.

Enfin, en 1922, à la faveur des expériences des Professeurs PANISSET et VERGE, l'hexaméthylènetétramine connut une certaine notoriété en médecine vétérinaire.

« Depuis longtemps, on savait que le névraxe est relativement isolé du reste de l'organisme par un dispositif dont le substratum anatomique est mal connu et que, faute de mieux, on appelle la barrière hémato-encéphalique ; les expérimentateurs se sont évertués à déterminer parmi les substances thérapeutiques celles qui arrivent à franchir cette barrière et à passer de la circulation sanguine générale dans le système nerveux central, et on s'est vite aperçu que l'hexaméthylènetétramine jouissait justement de cette propriété de passer facilement au travers de ce filtre opposé par la nature à la plupart des substances chimiques ».

Se basant sur ces faits, déjà appliqués par les médecins anglo-saxons au traitement de l'encéphalite-léthargique, PANISSET et VERGE en ont conseillé l'emploi dans les myélites aiguës et subaiguës, qui viennent si souvent et si gravement compliquer la maladie du jeune âge ; et aussi dans les myélites sur des chiens adultes, chez qui on ne puisse pas dire qu'il s'agisse réellement de maladie du jeune âge, mais plutôt de myélites banales, d'origine inconnue et mal expliquée. Ces auteurs ont obtenu des cures quasi miraculeuses sur des chiens totalement paralysés ; ils employaient de préférence la voie intra-veineuse, et utilisaient des doses que jusqu'alors personne n'avait osé essayer, employant couramment 1 gr. par

kilog de poids vif, alors qu'en médecine humaine la dose limite utilisée par la même voie est de 1 cgr par kilog. Leur traitement est étagé sur plusieurs séries : dix jours de médication, dix jours de repos et l'on reprend ; ils indiquaient encore que si au bout des dix premiers jours de traitement on n'avait aucune amélioration, le pronostic était défavorable. A la suite de cette communication intéressante, dans toutes les clientèles canines, de la région parisienne du moins, on utilisa ce traitement avec des résultats variables. Mais d'une manière générale, à l'usage, cette médication a montré de nombreuses défaillances, et a été peu à peu abandonnée ; peut-être, d'ailleurs, peut-on expliquer les nombreux échecs par l'insuffisance de la dose employée.

Quoi qu'il en soit, dans le service du Professeur ROBIN, nous avons, pendant deux ans, essayé ce traitement, et sans résultats tangibles, mais nous avons toujours eu des résultats et même, sur quelques sujets ataxiques, des résultats inespérés en associant à l'hexaméthylènetétramine [donnée soit par voie intraveineuse, soit par voie intrarachidienne], la strychnine [en injections sous-cutanées et intrarachidiennes] et la cautérisation ponctuelle ; somme toute, nous avons ajouté assez peu à l'antique médication, mais il semble bien que le peu que nous y avons mis l'ait améliorée.

Reprenant les travaux de CROWE et de CHAUFFARD, DUTHOIT rappelait les effets de cette substance sur la bile du chien, à laquelle elle confère un pouvoir antiseptique ; partant de là, quelques auteurs l'ont préconisée dans les ictères, mais à l'usage il semble bien que le calomel, si anciennement utilisé, soit quand même le meilleur antiseptique hépatique.

En 1924, REMLINGER et BEL ont montré que l'hexaméthylènetétramine, encore que substance passant facilement à travers la barrière hémato-encéphalique, n'avait aucune action curative ou préventive contre la rage.

DENIZOT, s'appuyant, il semble bien, sur les idées de PANIS-

SET et VERGE, l'a essayé dans le traitement de la paraplégie antepartum des bêtes bovines, généralement incurables, et obtint, à côté de quelques cures remarquables, toute une série d'insuccès.

VAN SACEGEHEM l'a utilisé dans le traitement des trypanosomiasés animales, toujours sans grands résultats.

En 1925, R. MOUSSU et L. MARCHAND ont eu l'idée d'opposer l'hexaméthylènetétramine aux encéphalites infectieuses étudiées par eux chez le bœuf, le cheval et le mouton ; dans cette dernière espèce, les résultats ont toujours été nuls ; mais chez le cheval et le bœuf, les guérisons ont atteint de 78 à 90 %. R. MOUSSU conseille l'administration quotidienne de 30 gr. d'uroformine, soit par voie buccale, soit en injections intra-veineuses en solution à 10 % ; les observations qui ont suivi sont unanimes à avoir vérifié cette efficacité dans l'encéphalite du bœuf ; pour le cheval, c'est un peu différent. Tout d'abord, en France, peu de praticiens ont, après R. MOUSSU, signalé la curieuse encéphalite qu'il a décrite ; en Allemagne, OSTERTAG a entrepris une série d'expériences sur le traitement d'une maladie, sinon identique, du moins cliniquement très voisine, la maladie de Borna ; les résultats furent tellement favorables que, dans certaines provinces, en Wurtemberg et en Saxe notamment, l'emploi de l'hexaméthylènetétramine devint obligatoire, sous peine, pour les propriétaires, d'être déchus de leurs droits aux indemnités si les animaux venaient à mourir ; mais, chose curieuse, dès que cette thérapeutique fut devenue officielle et obligatoire, elle diminua d'efficacité, et notamment en Saxe, une expérience poursuivie pendant trois mois, donna un taux d'échecs de 92 %.

On sait que les Américains employaient les injections intra-veineuses de formol dans le traitement de l'anasarque ; mais ces injections donnent souvent lieu à des chocs et des réactions parfois tragiques ; de plus, il y a toujours un risque de phlébite. ELORE eut l'idée de substituer l'hexaméthylènetétra-

mine au formol, évitant ainsi toutes les complications possibles ; il en obtint de très bons résultats, mais cette médication utilisée par d'autres resta vaine, et depuis il semble bien qu'elle soit complètement abandonnée en faveur du chlorure de calcium.

En raison du développement pris par l'aviculture depuis quelques années, la pathologie aviaire et la thérapeutique font l'objet de nombreuses recherches pour guérir les nombreuses maladies, pour la plupart épidémiques, qui déciment les élevages. En 1926, MACHADO, au Brésil, signala l'emploi de l'hexaméthylènetétramine dans le traitement de la diphtérie ; cette médication donne de très bons résultats. Elle a été reprise en France par le Professeur MOUSSU, et suivie par le Professeur LESBOUYRIES. On ne peut évidemment pas prétendre vacciner les volailles contre la diphtérie avec l'hexaméthylènetétramine, mais elle donne d'excellents résultats dans l'évolution de cette affection, notamment dans les accidents oculaires qui viennent presque à coup sûr la compliquer ; on l'emploie soit en ingestion dans l'eau de boisson, soit en injections [intramusculaires ou sous-cutanées] à la dose de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 par sujet et par jour.

Dans la même pathologie aviaire, on l'utilise encore dans le traitement de la goutte, si fréquente chez les volailles, mais d'ailleurs sans résultats appréciables.

Il nous faut signaler enfin l'emploi quotidien que l'on fait de cette substance à la clinique médicale d'Alfort, pour lutter contre la maladie du jeune âge du chien, mais tout au début, à titre d'anti-infectieux et d'anti-fébrile. Les résultats sont du reste assez variables, merveilleux sur certains sujets, inexistant sur d'autres ; mais il ne faut pas oublier qu'on l'associe à l'hygiène et à la diététique d'usage dans ces affections.

En définitive, nous voyons qu'en médecine vétérinaire comme en médecine humaine, l'hexaméthylènetétramine a déçu bien des espoirs : on en attendait beaucoup dans le trai-

tement des encéphalites et des encéphalo-myélites ; à l'usage, elle s'est avérée déficiente ; elle est à peu près abandonnée dans le traitement des affections urinaires, où, bien souvent, elle se montre dangereuse ; il semble bien qu'elle réussisse à titre d'anti-infectieux et d'anti-fébrile dans les affections diphtéro-varioliques des volailles.

CHAPITRE III

Dans le chapitre précédent, nous avons passé en revue la bibliographie thérapeutique de l'hexaméthylènetétramine ; dans celui-ci, nous allons nous occuper plus spécialement de ses voies d'administration, de sa posologie, de son action dans l'organisme, de sa toxicité, de son élimination, et nous essaierons ensuite de tirer une conclusion, nous appuyant sur les faits connus antérieurement et les expériences que nous avons pu faire tant à la clinique qu'au laboratoire.

a) Voies d'administration

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'on employait l'hexaméthylènetétramine par voie buccale et digestive, par voie sous-cutanée et par voie intra-veineuse, les plus employées étant, en médecine humaine, les voies digestives et intra-veineuses et, en médecine vétérinaire, la préférence allant nettement à la voie intra-veineuse, ensuite à la voie sous-cutanée. Il est bon de dire, d'ailleurs, que ces voies sont sans aucun danger ; on pourrait peut-être signaler une légère douleur au point d'injection, par voie sous-cutanée, lorsqu'on emploie des solutions assez concentrées, mais même dans ce cas, la douleur est fugace, et jamais nous n'avons eu d'escarres du tégument.

Les Professeurs PANISSET et VERGE ont essayé les injections intra-musculaires, mais ils les ont déconseillées, car elles donnent lieu à une douleur très vive pouvant amener l'impotence du membre sur lequel on a fait l'injection, impotence qui se prolongeait parfois jusqu'à une journée tout entière ; cette voie n'est donc pas à utiliser.

Personnellement, dans le service du Professeur ROBIN, nous avons souvent fait, soit par la vieille technique, soit par la

technique Mennerat, des injections intrarachidiennes d'hexaméthylènetétramine, pour le traitement des localisations nerveuses de la maladie du jeune âge, pensant ainsi avoir plus de chances de succès, puisque nous portions directement au contact des centres nerveux une solution que n'avaient pas désintégrée des pérégrinations à travers l'organisme : il semble bien, d'ailleurs, que les résultats que nous en avons obtenus aient été plutôt meilleurs, mais il est assez difficile d'apprécier en biologie une question de plus ou de moins, et d'autre part, étant juge et partie, nous sommes mal placé pour être impartiaux. Cependant, n'ayant jamais eu aucun accident, nous ne pouvons que conseiller cette voie, qui, par ailleurs, ne demande guère plus d'adresse que la voie intra-veineuse.

b) Doses et essai de posologie

Si nous jetons un rapide coup d'œil sur toute la bibliographie de l'hexaméthylènetétramine, une chose nous frappe : les indications ont varié énormément, mais toujours les doses sont restées les mêmes : en médecine humaine comme en médecine vétérinaire, on a toujours donné entre 0 gr. 50 et 1 gr. 50 par jour ; on a indiqué comme dose limite pour la voie intra-veineuse 0 gr. 01 par kilog ; cependant, nous savons que PANISSET et VERGE ont donné des doses considérables d'hexaméthylènetétramine sans danger, ils sont même souvent allés jusqu'à 1 gramme par kilog et n'ont jamais eu d'accident.

Sans aller jusqu'à cette posologie, qui ne laisse pas, quoi qu'ils en disent, d'être dangereuse si on a affaire à un rein qui n'est pas entièrement sain, il nous semble, d'après nos propres expériences, que l'on peut établir deux posologies : une pour les chiens adultes ou vieux, dont le rein a les plus grandes chances d'être lésé et où il est prudent de ne pas dépasser 0 gr. 03 par kilog, une pour les jeunes chiens, et pour lesquels, au contraire, une forte dose est recommandable et pour qui il faut se tenir au voisinage de 0 gr. 50 par kilog.

si l'on veut avoir une chance de succès. Je sais qu'aux partisans des doses fortes de ce produit on peut objecter sa grande solubilité qui augmente son activité pharmaco-dynamique, mais il y a un fait, c'est que les meilleurs résultats que nous ayons pu obtenir nous ont été donnés avec ces doses.

On peut se demander, d'autre part, s'il faut utiliser les mêmes doses quelle que soit la voie d'introduction choisie ? A notre avis, ces chiffres doivent toujours être augmentés lorsqu'on s'adresse à la voie digestive, car alors la totalité du produit n'étant pas absorbée, on diminue les chances d'action. Par voie digestive, on peut employer les doses préconisées par PANISSET et VERGE ; toutefois, il est à notre avis préférable de les administrer en deux fois, même sur des jeunes chiens.

Entre la voie sous-cutanée et la voie intra-veineuse, il n'y a pas lieu de faire de différence.

c) Action dans l'organisme

On peut distinguer une action générale et une action locale.

1° L'action générale

Si l'on administre de l'hexaméthylènetétramine à des sujets dont la température est un peu au-dessus de la normale, on constate dès le lendemain un abaissement de cette température, qui descend progressivement jusqu'à atteindre le point normal ; avec des doses considérables de ce produit, on arrive même à mettre les sujets en hypothermie. En même temps que la température s'abaisse, le nombre des pulsations diminue, mais d'ailleurs il ne semble pas qu'il y ait un synchronisme entre les deux, et, d'une manière générale, l'action sur la circulation est assez peu marquée ; il en va de même pour l'appareil respiratoire ; en résumé, comme action générale, c'est un calmant.

2° *L'action locale qui s'exerce sur les différents organes*

D'après certains auteurs, sur le rein elle provoque d'abord une légère vaso-constriction ; cependant, lorsque l'administration est prolongée même aux doses habituelles de 0 gr. 50 à 1 gr. 50, ou à la suite d'une dose élevée, si l'on vient à faire des autopsies on constate toujours de la congestion rénale, pouvant aller parfois jusqu'à l'hémorragie ; il faut dire, d'ailleurs, que ces faits s'observent surtout chez les vieux sujets, dont le rein n'est quasi jamais indemne. Cette action irritante ne semble du reste pas localisée au rein seulement, elle s'étend plus généralement au compartiment urinaire, et nous avons une fois provoqué bien involontairement une cystite hémorragique très accusée. Mais en dehors de ce cas particulier, il est à peu près constant de trouver des altérations vésicales, urétérales et urétrales.

Dans le tube digestif, les effets de l'hexaméthylènetétramine sont assez difficiles à surprendre, ; dans les nombreuses autopsies que nous avons pu faire, nous n'avons jamais eu l'occasion de remarquer de lésions nettement attribuables à l'hexaméthylènetétramine. Bien souvent, nous avons trouvé des altérations inflammatoires sur l'intestin, mais il est difficile d'attribuer de telles lésions à ce médicament, car elles peuvent être dues à la maladie contre laquelle il était destiné à lutter.

d) Toxicité

Si nous jetons un regard d'ensemble sur la bibliographie de l'hexaméthylènetétramine, nous voyons qu'à de très rares exceptions près, la plupart des auteurs la considèrent comme non toxique, surtout aux doses ordinaires ; les professeurs PANISSET et VERGE vont même plus loin, nous l'avons dit.

Cependant, d'après les autopsies et les expériences que nous avons pu faire, il n'en est pas toujours ainsi.

Nous avons dit tout à l'heure qu'en administrant des doses massives d'hexaméthylènetétramine, on mettait les sujets en

hypothermie et qu'ils tombaient rapidement dans un état comateux, duquel il est difficile de les faire sortir.

Nous avons vu également qu'elle déterminait de la congestion rénale et de l'inflammation de presque tout le tractus urinaire ; ici, nous ne découvrons certes rien, car il y a longtemps que les auteurs avaient indiqué ces faits. Qu'il nous soit permis de rappeler pour mémoire que ce médicament a été utilisé pendant la guerre par des prisonniers qui, par ce ^astratagème, ont provoqué des hématuries leur permettant de se faire rapatrier ; on s'étonne que, dans ces conditions, on l'ait employé pour traiter des affections des voies urinaires.

Il y a une contre-indication formelle de son emploi chaque fois que, dans ce compartiment, un organe est lésé. Vers 1910, on avait déjà indiqué ces faits et proscrit l'uroformine chaque fois qu'il y avait albuminurie ou hématurie, mais il faut bien reconnaître que de telles contre-indications avaient parfois été oubliées.

Les doses toxiques sont d'ailleurs très élevées et très éloignées de la dose thérapeutique usuelle. A ce sujet, il est bon de rappeler ce que nous avons déjà dit : pour l'emploi de l'uroformine il faut diviser les malades en deux catégories : les jeunes, à qui on peut donner de fortes doses ; les vieux, pour qui il faut être très prudent à cause des lésions possibles, vraisemblables même, de leurs reins.

Certains auteurs ont accusé les solutions à 10 % de provoquer du laquage du sang ; personnellement, nous ne l'avons jamais observé, même *in vitro* : cependant la solution isotonique indiquée par YMAZ et AYERZA étant facile à faire, on peut en répandre l'emploi.

Sérum chloruré sodique à 4 pour 1000.... 100 cc.

Urotropine 30 gr.

1 cc. de cette solution renferme 0 gr. 30 d'uroformine.

Il semble bien que le reproche le plus grave que l'on puisse

faire est l'obligation où on se trouve d'injecter des doses considérables de liquide.

e) Vitesse d'élimination

La vitesse d'élimination est considérable et a été observée de tout temps. D'ailleurs, elle est en relation avec la solubilité du produit.

Pour l'hexaméthylènetétramine, l'élimination par l'urine commence, après injections intra-veineuses, au bout de deux heures, et au bout de vingt-quatre heures on ne trouve plus aucune trace de ce produit.

Pour le foie, les auteurs qui se sont occupés de cette question donnent à peu près les mêmes chiffres ; par les fèces, la recherche est assez délicate, et nous ne possédons aucun document sur ce point.

Expérimentation

I. — Chien fox, 15 mois, 10 kilogs.

Notre chien avait, au moment de l'injection d'hexaméthylènetétramine :

110 pulsations ;

25 mouvements respiratoires ;

39° température.

L'urine de notre sujet est normale (pas d'albumine, pas de sédiments).

Nous lui injectons 10 cc. d'une solution à 50 %, soit 10 gr. de médicament. Au bout d'une heure, nous avons de l'uroformine et du formol dans l'urine, mais en dehors du médicament nous ne trouvons rien.

A ce moment nous notons :

102 pulsations ;

30 mouvements respiratoires ;

39° température.

Au bout de deux heures, les muqueuses sont congestionnées, mais nous n'observons aucun trouble des grandes fonctions.

Nous continuons nos recherches sur l'uriné ; il semble que l'élimination maxima se produise six heures après l'injection.

A aucun moment, nous ne trouvons de produits anormaux dans l'urine, dont la quantité n'est pas augmentée.

Le lendemain, nous ne trouvons plus de traces ni de formol, ni d'uroformine dans l'urine ; la température a baissé de 0°3.

Nous poursuivons notre expérience pendant cinq jours sur le même chien sans constater de troubles, ni relever rien d'autre que ce nous avons vu la première journée.

II. — Chienne fox, 6 ans environ, 9 kgs. 200.

Avant l'injection :

120 pulsations ;

28 mouvements respiratoires ;

39°5 température.

Urine normale.

La chienne reçoit 9 cc. de la même solution, soit 9 grammes d'hexaméthylènetétramine. Après 15 minutes, on trouve du formol dans l'urine.

Les modifications de la circulation et la respiration sont nulles.

Six heures après l'injection, il y a de l'albumine dans l'urine, pas de glucose, pas de sang ni d'hémoglobine. Les muqueuses sont congestionnées ; notre sujet semble souffrir du train postérieur, regarde ses membres avec anxiété et est agité.

Le soir, nous constatons des efforts fréquents de miction, mais à chacune d'elle la quantité émise est faible.

Le lendemain, on trouve encore des traces de formol, mais surtout nous avons du sang dans l'urine, et de l'albumine.

La température est tombée à 38°8, 100 pulsations, 36 respirations.

Nous continuons l'administration pendant cinq jours ; l'animal est très abattu et présente tous les signes de la néphrite.

A l'autopsie : congestion des reins, pointillé hémorragique dans la vessie, un peu de congestion dans l'intestin.

Nous avons repris les mêmes expériences sur des chiens âgés et des jeunes, et de différentes tailles ; à chaque fois, nos résultats ont concordé avec les expériences décrites ci-dessus.

CONCLUSION

De nos observations personnelles et de la bibliographie que nous avons pu recueillir, il résulte que l'hexaméthylènetétramine est un antithermique et un antiseptique général qui pourra être avantageusement employé au début des maladies infectieuses, sans avoir pour cela la moindre spécificité.

Contrairement à ce qui est généralement admis, nous ne la croyons pas complètement inoffensive. Nous estimons, au contraire, qu'elle peut produire de l'albuminurie et de l'hématurie, notamment sur les animaux dont les reins sont déjà lésés. En médecine canine, si l'on veut appliquer la posologie que nous proposons, n'utiliser les doses fortes que chez les jeunes et les adultes.

Enfin, entre nos mains, elle s'est montrée dépourvue de propriétés diurétiques. Aux doses élevées, elle provoque seulement de la pollakiurie, sans augmentation du volume des urines émises.

Vu : Le Doyen :

H. ROGER.

Vu : Le Président :

LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- NICOLAÏER. — L'urotropine (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1896.)
- BOYER et GUIGNARD. — Imperméabilité de l'épithélium vésical à l'égard des médicaments à l'état sain (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 18 juin 1894.)
- GUIGNARD. — Thérapeutique et Pharmacodynamie.
- MANQUAT. — Thérapeutique.
- KAUFFMANN. — Thérapeutique.
- VAN DEN ECKHOUT. — Thérapeutique et Pharmacodynamie.
- KAUFFMANN. — Liste des nouveaux remèdes du premier semestre 1896 (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1897, p. 275.)
- L'hexaméthylènetétramine comme dissolvant de l'acide urique (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1897, p. 275.)
- BARDET. — Avantages thérapeutiques de la base hexaméthylènetétramine (*Bulletin général de thérapeutique*, 1901.)
- La formine comme antiseptique intestinal (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1902, p. 629.)
- O. SACHS. — Recherches expérimentales sur les antiseptiques urinaires (*Presse Médicale*, 1902, p. 562.)
- Action des antipyrétiques sur la marche des maladies infectieuses (*Presse médicale*, 1902.)
- AL. ROBIN. — De l'influence de l'état naissant sur les propriétés des médicaments, et des applications thérapeutiques (*Journal de l'Académie de Médecine*, 10 mai 1904.)
- ISHIDU et INOUË. — Décomposition de l'urotropine (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1906.)
- NIEDER. — Valeur clinique du formol et de ses dérivés (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1907, p. 602.)
- WACHS. — L'urotropine dans le traitement de la scarlatine (*Bulletin Général de Thérapeutique*, 1907.)
- C. FLEIG. — Action vasomotrice de l'hexaméthylènetétramine sur le rein (*Société de Biologie*, 2 novembre 1907.)
- Hygiène de la Viande et du Lait, 1907, p. 111 à 113.
- GMEINER. — L'urotropine (*Berliner Tierärztliche Wochenschrift*, 2 et 9 mai 1907.)

- PETER BERGELL. — Recherche de l'Hexaméthylènetétramine dans l'urine (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1907.)
- DUPUIS et HERMANN. — Action du formol sur l'organisme (*Annales de Médecine Vétérinaire*, 1908.)
- BEARDSLEY. — Action toxique de l'Hexaméthylènetétramine (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1908.)
- CROWE. — On the excretion of urotropin in the C. S. Fluid (*Bull. of the John Hopkins Hopes*, 1909, xx, p. 102.)
- N. NIEDER. — Traitement de la cystite et de la néphrite par l'urotropine, par Schmidt (*Berliner Tierarztlische Wochenschrift*, 8 juin 1911.)
- Sur la formaldehyde (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1911.)
- MANQUAT. — Thérapeutique, 1912.
- Traitement des néphrites et des cystites par l'urotropine (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1912.)
- RITCHIE. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1912.
- MOUSSU. — *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1912.
- LEULIER. — Combinaisons du chloral hydraté et de l'urotropine (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1912.)
- TRIBOULET, LÉVY. — De l'emploi de l'urotropine en ingestion et en injections hypodermiques dans le traitement de la fièvre typhoïde (*Bulletin Général de Thérapeutique*, 1913.)
- Le formol contre la tympanite (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1916.)
- LOEPER et GROSIDIER. — Traitement des pleurésies par injections intra-veineuses d'urotropine (*Société Médicale des Hôpitaux*, 15 novembre 1918. — *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1919.)
- SALKOWSKI. — Destinée de l'urotropine et du formol dans l'organisme (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1918.)
- PATEIN. — Accidents consécutifs à l'ingestion d'urotropine à haute dose (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1920.)
- YMAR et AYERZA. — Les solutions isotoniques d'urotropine (*Bulletin Général de Thérapeutique*, 1920.)
- SIMONNET. — Recherche du formol (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1920, p. 67.)
- Action du formol dans le sang (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1922.)
- GÉRARD et MOISSONNIER. — Méthode de dosage de l'urotropine (*Société de biologie*, 1922.)

- PANISSET et VERGE. — Traitement des localisations nerveuses de la maladie des chiens par la formine (urotropine) (*Revue Générale de Médecine Vétérinaire*, 1922.)
- G. BEYTOUT. — Uroformine (*Thèse*.)
- DUTHOIT. — Pouvoir antiseptique conféré à la bile vésiculaire du chien par les injections intra-veineuses d'hexaméthylènetétramine (*Société de Biologie*, 1922.)
- B. SAAD. — L'hexaméthylènetétramine n'est pas diurétique (*Presse Médicale*, 2 juin 1923.)
- L. CHEINISSE. — L'hexaméthylènetétramine est-il diurétique ? (*Presse Médicale*, 24 mars 1923.)
- Les injections intra-veineuses d'hexaméthylènetétramine contre la rétention post-opératoire d'urine (*Presse Médicale*, 11 octobre 1924.)
- REMLINGER et BEL. — L'hexaméthylènetétramine n'a aucune action curative ou préventive contre la rage (*Société de Biologie*, 1924.)
- DENIZOT. — Essais de traitement de la paraplégie antepartum chez la vache par l'uroformine (*Revue Générale de Médecine Vétérinaire*, 1924.)
- ALBANO. — *Journal d'Urologie*, octobre 1924 t. xviii.
- VAN SACEGHEM. — L'uroformine dans les trypanosomiasés (*Société de Biologie*, 11 octobre 1924.)
- ALAGRÈS. — L'uroformine dans la forme nerveuse du jeune âge (*Revue Générale de Médecine Vétérinaire*, 1925.)
- II. BLANC. — Comment administrer l'hexaméthylènetétramine en thèse ordinaire (*Presse Médicale*, 6 mai 1925.)
- R. MOUSSU et L. MARCHAND. — L'encéphalite enzootique des bovidés (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1925.)
- M. LÉVY. — Traitement de l'encéphalite épidémique (*Bulletin Général de Thérapeutique*, 1925.)
- C. CALAMAROS. — La cessation parfaite des vomissements graves de la grossesse à la suite d'injections intra-veineuses d'hexaméthylènetétramine (*Presse Médicale*, 26 avril 1925.)
- ELOIRE. — Traitement de l'anasarque par l'uroformine (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, mars 1925.)
- DUPUIS DE FRENELLE, DOLENCOURT, Mlle LUCAS CHAMPIONNIÈRE. — *Société de Médecine de Paris*, 11 mai 1925.
- J. CHALIER et A. CHAIX. — Essai de traitement du paludisme par la formine en injections intra-veineuses (*Presse Médicale*, 9 décembre 1925.)
- OSTERTAG. — Action de l'hexaméthylènetétramine dans le traitement de l'encéphalite enzootique (Maladie de Borna) (*Berliner Tierärztliche Wöchenschrift*, 12 décembre 1924.)

- LOEPER et GROSIDIER. — Traitement de la grippe (*Presse Médicale*, 1926.)
- JEAN MINET. — L'uroformine dans les cholécystites chroniques (*Presse Médicale*, 1926.)
- HECTHOHAUSEN et VORRUNG. — Colibacilloses urinaires guéries par l'hexaméthylènetétramine en injections intra-veineuses (*Presse Médicale*, 1926, p. 266.)
- R. MOUSSU. — *Thèse.*
- TAILLANDIER. — *Thèse.*
- ABELY. — Posologie de l'uroformine dans l'encéphalite épidémique (*Presse Médicale*, 1926, p. 713.)
- LE FÈVRE DE ARRIC et MILLET. — Localisations du virus herpétique sur le névaxe par voie sanguine, sous l'influence d'agents modificateurs de la barrière hémato-encéphalique (*Société de Biologie*, 1926.)
- MUTERMILCH. — Immunisation passive de la cavité méningée (*Société de Biologie*, 1926.)
- MACHADO. — Diphtérie aviaire et hexaméthylènetétramine (*Société de Biologie*, 1926.)
- LE FÈVRE DE ARRIC et MILLET. — Influence toxique de l'urotropine sur l'intoxication tétanique par voie sanguine (*Société de Biologie*, 1926.)
- EDELMANN. — La méningite cérébro-spinale du cheval et son traitement en Saxe (*Annales de Médecine Vétérinaire*, 1926, p. 225.)
- ABELOUS et DELAS. — Inactivation de l'adrénaline par le formol (*Société de Biologie*, 1926, 23 avril.)
- BOHN. — Traitement des encéphalo-myélites du cheval par la formine (*Revue Générale de Médecine Vétérinaire*, 1926.)
- LE FÈVRE DE ARRIC et MILLET. — A propos de la perméabilisation vasculo-méningée aux anticorps sous l'influence de l'urotropine (*Société de Biologie*, 1927.)
- CRATIN. — De l'emploi de l'uroformine dans un cas de maladie du jeune âge chez un chien de deux ans (*Bulletin de la Société de Médecine Vétérinaire pratique*, 13 avril 1927.)
- GENTIL. — Traitement de l'anasarque par l'hexaméthylènetétramine (*Revue de Médecine Vétérinaire*, février 1927.)
- GMEINER. — L'urotropine contre la maladie de Borna (*Berliner Tierärztliche Wochenschrift*, 11 mars 1927.)
- DUGUÉ. — *Thèse.*
- V. ROBIN. — Les médications nouvelles (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1927, 15 octobre, pp. 672-696.)

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	1
Chapitre Premier. — L'hexaméthylènetétramine au point de vue chimique	3
Chapitre II. — Emploi thérapeutique de l'hexaméthylènetétramine ..	7
A. — En médecine humaine	7
B. — En médecine vétérinaire	12
Chapitre III. — Pharmacodynamie et toxicité de l'hexaméthylène-tétramine	19
a) Voies d'administration	19
b) Doses, essai de posologie	20
c) Action sur l'organisme	21
d) Toxicité	22
e) Vitesse d'élimination	24
Expérimentation	24
Conclusion	27
Bibliographie	29
Table des matières	33

SCEAUX. — IMPRIMERIE MARCEL BRY. — 1930.

